

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Молекулярно-генетические нарушения в патогенезе опухолей системы крови и соответствующие им изменения сигнальных систем клетки

Л.Р. Тилова¹, А.В. Савинкова¹, Е.М. Жидкова^{1,2}, О.И. Борисова^{1,3}, Т.И. Фетисов^{1,4}, К.А. Кузин¹, О.А. Власова¹, А.С. Антипова³, О.Ю. Баранова³, К.И. Кирсанов¹, Г.А. Белицкий¹, М.Г. Якубовская¹, Е.А. Лесовая^{1,5}

¹ НИИ канцерогенеза, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² Московский технологический университет, пр-т Вернадского, д. 78, Москва, Российская Федерация, 119454

³ НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115478

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, корп. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

⁵ Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

РЕФЕРАТ

Заболевания системы крови включают широкую группу злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, в основе патогенеза которых лежат генетические изменения, специфические для каждой отдельной разновидности нозологий. Одной из характерных особенностей онкогематологических заболеваний является высокая частота хромосомных аномалий (делеции, транслокации, инсерции). Кроме того, наблюдаются также мутации отдельных генов или блокирование нормальной регуляции функционирования генов в связи с эпигеномными событиями. Прогрессирование онкогематологических заболеваний может быть обусловлено накоплением различных генетических нарушений. Современная классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей основана на анализе клинических данных, морфологических и функциональных признаков опухолевых клеток и выявлении специфических цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений. К настоящему времени установлено большое количество генетических нарушений, характерных для конкретных типов злокачественных новообразований системы крови. Это позволяет оптимизировать лечебную тактику, а также разрабатывать, тестировать и вводить в клиническое использование ряд таргетных препаратов. К ним относятся препараты на основе моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб и др.), низкомолекулярные соединения (иматиниб, бортезомиб,

Molecular Genetic Abnormalities in the Pathogenesis of Hematologic Malignancies and Corresponding Changes in Cell Signaling Systems

LR Tilova¹, AV Savinkova¹, EM Zhidkova^{1,2}, OI Borisova^{1,3}, TI Fetisov^{1,4}, KA Kuzin¹, OA Vlasova¹, AS Antipova³, OYu Baranova³, KI Kirsanov¹, GA Belitskii¹, MG Yakubovskaya¹, EA Lesovaya^{1,5}

¹ Institute of Carcinogenesis, NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russia, 115478

² Moscow Technological University, 78 Vernadskogo pr-t, Moscow, Russia, 119454

³ Institute of Clinical Oncology, NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russia, 115478

⁴ IM Sechenov 1st Moscow Medical State University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

⁵ IP Pavlov Ryazan Medical State University, 9 Vysokovol'tnaya str., Ryazan, Russia, 390026

ABSTRACT

Hematological disorders include a wide spectrum of malignancies of hematopoietic and lymphoid tissues. The genetic changes underlying the pathogenesis of the diseases are specific for each disease. High incidence of chromosomal aberrations (deletion, translocation, insertion) is one of the principal characteristics of oncohematological diseases. In addition, mutations in individual genes or blocking of normal regulation of gene functioning in relation to epigenetic events can occur. Progression of oncohematological diseases could be a result of accumulation of different genetic abnormalities. Modern classification of malignancies of hematopoietic and lymphoid tissues is based on the analysis of clinical data, morphological and functional characteristics of tumor cells and identification of specific cytogenetic and molecular-genetic changes. A large number of genetic abnormalities specific for certain types of hematological malignancies has been discovered to date. It allows to optimize the treatment strategy, as well as to design, test and introduce to the clinical practice a number of targeted drugs (inhibitors of chimeric proteins formed as a result of translocations and triggering the malignant cell transformation). Drugs based on monoclonal antibodies (Rituximab, Alemtuzumab, etc.) or low molecular weight compounds (Imatinib, Bortezomib, Carfilzomib) form this group of medications. The knowledge about not only specific gene abnormalities but also about the corresponding changes in cell efferent

карфилзомиб). Для разработки новых таргетных молекул или же перепрофилирования уже известных химиопрепаратов не только полезна информация об аномалиях при каждом типе гематологической опухоли, но и понимание изменений в эфферентных путях передачи сигнала в клетке, которые затрагивают данное нарушение. В настоящем обзоре рассматриваются генетические нарушения при заболеваниях, обозначенных в международной классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2008 г. и дополненной в 2016 г., и соответствующие изменения в сигнальных путях, связанные со злокачественной трансформацией клеток кроветворной системы.

Ключевые слова: опухоли кроветворной и лимфоидной тканей, хромосомные аномалии, нарушения сигнальных путей, классификация ВОЗ.

Получено: 29 сентября 2016 г.

Принято в печать: 16 января 2017 г.

Для переписки: Екатерина Андреевна Лесовая, канд. биол. наук, Каширское ш., д. 24, стр. 15, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: 8(910)471-41-28; e-mail: lesovenok@yandex.ru

Для цитирования: Тилова Л.Р., Савинкова А.В., Жидкова Е.М. и др. Молекулярно-генетические нарушения в патогенезе опухолей системы крови и соответствующие им изменения сигнальных систем клетки. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):235–49.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-235-249

signaling pathways could be of great interest for the development of new targeted molecules or the repurposing of known chemotherapeutic agents. The present review compares genetic aberrations in diseases listed in the 2008 WHO classification (amended in 2016) of hematopoietic and lymphoid tissue malignancies and main changes in cell signaling pathways associated with malignant transformation of hematopoietic cells.

Keywords: tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, chromosomal abnormalities, cell signaling disruption, WHO classification.

Received: September 29, 2016

Accepted: January 16, 2017

For correspondence: Ekaterina Andreevna Lesovaya, PhD, 24 bld. 15 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: 8(910)471-41-28; e-mail: lesovenok@yandex.ru

For citation: Tilova LR, Savinkova AV, Zhidkova EM, et al. Molecular Genetic Abnormalities in the Pathogenesis of Hematologic Malignancies and Corresponding Changes in Cell Signaling Systems. Clinical oncohematology. 2017;10(2):235–49 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-235-249

ВВЕДЕНИЕ

В основе необратимого процесса формирования злокачественного клона при развитии опухолей кроветворной и лимфоидной тканей лежат два типа генетических нарушений. Это хромосомные транслокации с образованием химерных генов и белков либо мутации в генах, приводящие к подавлению экспрессии и функциональной активности генов-супрессоров опухолевого роста или к чрезмерной активации онкогенов и, как следствие, к неконтролируемой пролиферации одного из клонов.

При транслокации образуется химерный ген, содержащий фрагменты обоих генов, участвующих в перестройке, в результате чего экспрессируется химерный белок, который способен запускать процесс неограниченной пролиферации за счет следующих событий:

- изменение транскрипционной активности ядерных рецепторов;
- подавление генов-регуляторов клеточной дифференцировки;
- снижение экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста;
- бесконтрольная активация тирозинкиназ и ряда других ферментов.

Мутации в генах, в свою очередь, также могут приводить к развитию процессов, описанных выше.

Большинство генетических нарушений для каждого типа опухолей системы крови описано в классификациях ВОЗ (2001, 2008) и дополнениях к ним. Кроме того, в большом количестве обзорных статей различ-

ными исследовательскими группами рассматриваются изменения в пролиферативных и апоптотических сигнальных путях трансформированной клетки крови. Нам представлялось целесообразным систематизировать описанные ранее нарушения в одном обзоре, поскольку это может быть полезным при разработке оптимальных схем противоопухолевой терапии. Более того, понимание ключевых звеньев патогенеза онкогематологических заболеваний, так же как и их эфферентных и афферентных путей, будет способствовать созданию новых противоопухолевых препаратов и/или перепрофилированию уже известных.

МИЕЛОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Согласно классификации ВОЗ 2008 г., среди миелоидных новообразований выделяют 4 основных группы:

- 1) миелопролиферативные заболевания;
- 2) миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания;
- 3) миелодиспластические синдромы;
- 4) острые миелоидные лейкозы.

Заболевания, входящие в группу миелопролиферативных заболеваний (МПЗ), возникают в результате злокачественной трансформации полипотентной гемопоэтической стволовой клетки костного мозга и последующей клональной пролиферации клеток одного или нескольких ростков гемопоэза (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного), дифференцирующихся до зрелых форм. МПЗ характеризуются

гиперклеточным костным мозгом с эффективным гемопоэзом, как результат наблюдается избыточное количество клеток в периферической крови (гранулоциты, эритроциты, тромбоциты). Спленомегалия и гепатомегалия также бывают частыми проявлениями вследствие разрушения нормальных клеток крови или пролиферации атипичных. Клеточным субстратом МПЗ являются преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы. Особое место в этой группе занимает хронический миелолейкоз (ХМЛ). Основу опухоли составляют морфологически зрелые и созревающие клетки гранулоцитарного ряда (метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты). В клетках костного мозга и периферической крови у 95 % больных определяется так называемая Филадельфийская хромосома (Ph), возникающая в результате транслокации генетического материала между хромосомами 9 и 22 — $t(9;22)(q34.1;q11.2)$. В результате этой транслокации на хромосоме 22 образуется химерный ген *BCR-ABL*, который кодирует химерный белок с молекулярной массой 210 кДа, имеющий более выраженную тирозинкиназную активность, чем его нормальный прототип p145abl. Активация различных участков химерного гена обуславливает цепь событий, ведущих к повышению клеточной пролиферации [1–3].

Остальные заболевания этой группы характеризуются отсутствием Ph-хромосомы. Среди характерных нарушений для данных заболеваний можно выделить точечные мутации в гене *JAK2*, кодирующем тирозинкиназу из семейства Янус-киназ. Ее чрезмерная активация ведет к запуску сигнального пути JAK-STAT [4]. Самые часто встречающиеся мутации *JAK* — *JAK2V617F*, *JAK2D620E* и др. К мутациям, активирующим сигнальный путь JAK-STAT, можно также отнести нарушение в онкогене вируса миелопротеративного лейкоза (*MPL*), *MPLW5151/K* [2, 5], и точечную мутацию в гене *c-KIT*, *D816V*, характерную для системного мастоцитоза [6].

Отдельную подгруппу составляют миелоидные новообразования, характеризующиеся эозинофилией и перегруппировками, связанными с рецепторами фактора роста фибробластов (FGFR) и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) [7]. Хромосомные транслокации с участием PDGFR α и β , а также мутации в FGFR служат причиной чрезмерной активации данных факторов роста и запускаемых ими пролиферативных сигнальных путей [1, 8–10].

В подгруппе миелодиспластических/миелопротеративных заболеваний наиболее часто встречаются активирующие мутации в генах семейства *RAS*, *JAK*, а также ряд нарушений в других генах, затрагивающих процессы репарации и влияющих на транскрипцию (*TET2*, *CBL*, *ASXL1*) [1, 2, 9, 11, 12].

Миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения, сопровождающихся нарушением созревания гемопоэтических клеток с их морфологическими и функциональными изменениями, а также повышенным риском развития острого лейкоза. МДС характеризуется одно-, двух- или трехростковой цитопенией в сочетании с гиперклеточным костным мозгом (неэффективный гемопоэз). Однако встречаются случаи с нормо- или гипоклеточным костным

мозгом. Характерной, но необязательной чертой заболевания является пролиферация бластных клеток, не превышающая 20 % в костном мозге и/или крови [13].

Наиболее ярким признаком МДС служит увеличение количества морфологически дефектных клеток гемопоэза как в костном мозге, так и в периферической крови. В клетках этих линий отмечены и качественные нарушения. Так, в клетках системы эритропоэза обнаруживают различные качественные аномалии: снижение активности некоторых ферментов, особенно пируваткиназы и глутатионредуктазы, изменения эритроцитарных антигенов, повышение уровня фетального гемоглобина, прото- и копропорфиринов, в периферической крови могут встречаться ядродержащие предшественники эритроцитов. В сегментоядерных нейтрофилах иногда выявляется повышение или снижение содержания щелочной фосфатазы. В мегакариоцитах обнаруживаются полиплоидные изменения, размеры клеток уменьшаются, среди них встречаются клетки с 1–2 овальными ядрами и зрелой цитоплазмой. В тромбоцитах снижена активность АДФ/АТФ + АМФ. Частота хромосомных аномалий при МДС довольно высокая, наблюдаются сложные аберрации или изолированные аномалии хромосом 5, 7, 9, 11, 12, 13 [14].

Образующиеся химерные и мутантные гены подавляют активность опухолевых супрессоров, активируют клеточный цикл и нарушают нормальную дифференцировку клеток [9, 15–18].

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу клональных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, прежде всего характеризующихся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток. В случаях ОМЛ было установлено, что ряд специфических генетических аномалий у больных связан с характерными цитоморфологическими признаками бластных клеток и отличительными клиническими особенностями. Большая часть образующихся химерных генов нарушает транскрипцию и регуляцию активности генов *NOX*, *MEF* и др., что может влиять на процессы дифференцировки и индуцировать пролиферацию миелоидных клеток-предшественниц, препятствовать правильной работе белков, относящихся к репарационной системе ДНК (табл. 1) [19, 20]. Кроме того, при ОМЛ встречается большое количество нарушений хромосом 3, 5, 7, 11, 12 и др., что приводит к гиперэкспрессии ряда онкогенов, подавлению активности генов-супрессоров опухолевого роста и нарушению репарации ДНК. Отдельно следует выделить ОМЛ, связанный с синдромом Дауна. Характерным нарушением в данном случае являются мутации в гене *GATA1*, который необходим для нормального эмбрионального и постнатального гемопоэза [9, 21–24].

ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

В классификации ВОЗ 2008 г. и дополнениях к ней 2016 г. выделяют опухоли В-клеточные и возникающие из Т-лимфоцитов и естественных киллеров (НК-клеток).

Таблица 1. Генетические аномалии при миелоидных новообразованиях

Гематологическое новообразование	Тип генетических нарушений	Миелопролиферативные заболевания	Образующиеся онкогены	Нарушения сигнальных путей
Хронический миелолейкоз, BCR-ABL-позитивный	t(9;22)(q34.1;q11.21) (Ph)	BCR-ABL		Подавление транскрипции ICSBP (механизм неизвестен), активация большого количества сигнальных путей, включая Ras-MAPK (индукция транскрипции Bcl-2), STAT55 (индукция транскрипции Bcl-x), PKD2, ведущего к активации NFκB, PLCγ1, PI3K (посредством взаимодействия Grb2-Gab2), Akt и семейства киназ Src (Lул и Hск) [1–3]. Активация сигнального пути Wnt/β-catenin посредством стабилизации молекулы β-катенин (фосфорилирование β-катенина в положениях Y-86 и Y-654 препятствует взаимодействию с деградирующим комплексом) [25]. Кроме того, дисрегуляция сигнальных путей Shh, Wnt, Notch и Hox в клетках ХМЛ CD34+ (посредством гиперэкспрессии Patched1, Frizzled2, Lef1) [26]
Хронический нейтрофильный лейкоз	Отсутствие характерных генетических нарушений. Диагноз устанавливается по фенотипическим признакам и специфическим антигенам. Однако, по последним данным литературы, большая роль в патогенезе заболевания отводится мутации в гене CSF3R, кодирующем рецептор колонистимулирующего фактора 3, который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке гранулоцитов. В частности, встречаются следующие активирующие мутации: T618I в экзоне 14; p.S715X, p.Q774R, p.S783Q, p.Q754K, p.R769H, p.L777F, p.T781I, S795R в экзоне 17 [9, 27, 28]. Кроме того, могут встречаться генетические нарушения, характерные для всего класса миелопролиферативных заболеваний			
Хронический эозинофильный лейкоз, неутонченный	t(5;14)(q33;q24), t(5;15)(q33;q22), t(1;5)(q23;q33)	MIN-PDGFRR, TP53BP1-PDGFRR, PDE4DIP-PDGFRR		Активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3K и mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), стимуляция перестройки актиновых нитей и мобилизация ионов Ca ²⁺
Истинная полицитемия	9p24 (точечный мутагенез V617F), 1p34 (точечный мутагенез W515K), 4q24 (точечный мутагенез), 20q11.1 (точечный мутагенез), 11q23.3 (точечный мутагенез), 2q33.3/15q26.1 (точечный мутагенез), 7p12 (точечный мутагенез) [29, 30]	JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH1/IDH2, IKZF1		Активация сигнального пути JAK-STAT, в особенности JAK2, STAT5, STAT3, MAP-киназ ERK1/2 и Akt [4]. Увеличение экспрессии Bcl-xL (JAK2, MPL), стимуляция цитокин-независимого роста клеток (MPL, CBL). Гиперчувствительность к тромболитину. Активация сигнальных путей JAK-STAT/ERK/Akt (MPL) [2]. Подавление конверсии 5mC в 5hmC и активности экзационной репарации (TET2) [11]. Нарушение ремоделирования хроматина, влияние на транскрипцию и на RARα-зависимые сигнальные пути (ASXL1) [12]. Гиперметилирование. Изменение метаболической активности ферментов цепи переноса электронов и накопление в клетках канцерогенных метаболитов (2-гидроксиглутарата) (IDH1/IDH2) [31].
Мастоцитоз	4q11-q12, точечный мутагенез (D816V, gain-of-function мутация)	c-KIT		Приобретение c-KIT способности активировать сигнальные пути (PI3K/Akt, Src, MAPK, JAK, STAT без дополнительной стимуляции коактиваторами [6])
Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое	t(5;10)(q33;q22), t(9;22)(p24;q11.2), t(9;12)(p24;p13) [9, 10]	H4-PDGFRR, BCR-JAK2, ETV6-JAK2		Активация сигнальных путей JAK-STAT (JAK2, STAT5, STAT3, MAP-киназ ERK1/2 и Akt) [4]. Увеличение экспрессии Bcl-xL, активация сигнального пути Ras-MAPK [1, 2]
Миелоидные и лимфоидные заболевания, связанные с эозинофилией и нарушениями в PDGFRFA, PDGFRFB или FGFR1	4q12 t(5;12)(q31;q13), t(1;5)(q23;q33) 8p11 (точечный мутагенез) t(8;9)(p22;p24) [9, 10]	FIP1L1-PDGFRFA ETV6-PDGFRR, TPM3-PDGFRR FGFR1 PCM1-JAK2		Активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3K и mTOR, стимуляция перестройки актиновых нитей и мобилизация ионов Ca ²⁺ (FGFR- и PDGFR-зависимая) [8]
Миелоидные и лимфоидные заболевания, связанные с реаранжировкой PDGFRFA	4q24 (точечный мутагенез), 20q11.1 (точечный мутагенез), 11q23.3 (точечный мутагенез)	TET2, ASXL1, CBL		Стимуляция цитокин-независимого роста клеток (CBL) [2]. Подавление конверсии 5mC в 5hmC и активности экзационной репарации (TET2) [11]. Нарушение ремоделирования хроматина. Влияние на транскрипцию и на RARα-зависимые сигнальные пути (ASXL1) [12]
Миелоидные и лимфоидные заболевания, связанные с нарушениями FGFR1	8p11 (точечный мутагенез)	FGFR1		
Миелоидные и лимфоидные заболевания, связанные с реаранжировкой PCM1-JAK2	t(8;9)(p22;p24) [9, 10]	PCM1-JAK2		
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	4q24 (точечный мутагенез), 20q11.1 (точечный мутагенез), 11q23.3 (точечный мутагенез)	TET2, ASXL1, CBL		Стимуляция цитокин-независимого роста клеток (CBL) [2]. Подавление конверсии 5mC в 5hmC и активности экзационной репарации (TET2) [11]. Нарушение ремоделирования хроматина. Влияние на транскрипцию и на RARα-зависимые сигнальные пути (ASXL1) [12]
Атипичский хронический миелолейкоз, BCR-ABL-негативный	Реже встречаются мутации в генах SETBP1, NRAS/KRAS, RUNX1, CBL, EZH2, ETV6 [9, 32]			

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	12p12.1 (точечный мутатогенез), 12q24 (точечный мутатогенез), 11p15.5 (точечный мутатогенез), 17q11.2 (точечный мутатогенез), t(5:17)(q33;p11.2)	<i>KI-RAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>N-RAS</i> , <i>NF1</i> , <i>HCMOGT1-PDGFRRB</i>	Постоянная активация ГТФ-связанной формы Ras и, соответственно, сигнального пути Ras/MAPK (K-RAS , N-RAS). Нарушение регуляции и чрезмерная активация белков семейства STAT (PTPN11). Нарушение регуляции и чрезмерная активация белков семейства Ras (NF1), активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3K и mTOR. Стимуляция перестройки актиновых нитей и мобилизация ионов Ca ²⁺ (PDGFRB) [33]
Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, неклассифицируемые	9p24 (точечный мутатогенез), 1p34 (точечный мутатогенез), 4q24 (точечный мутатогенез), 20q11.1 (точечный мутатогенез)	<i>JAK2</i> , <i>MPL</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> Также встречаются мутации в <i>SRSF2</i> , <i>RAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>CBL</i> , <i>NF1</i> , <i>SETBP1</i> и <i>JAK3</i> [29, 34]	Активация сигнального пути JAK-STAT, в особенности <i>JAK2</i> , <i>STAT5</i> , <i>STAT3</i> , MAP-киназа ERK1/2 и Akt [4]. Увеличение экспрессии Vcl-xL (JAK2 , MPL), стимуляция цитокин-независимого роста клеток (MPL), гиперчувствительности к тромбopoэтину. Активация сигнальных путей JAK-STAT/ERK/Akt (MPL) [2]. Подавление конверсии 5mC в 5hmC и активности эксцизионной репарации (TET2) [11]. Нарушение ремоделирования хроматина, влияние на транскрипцию и на RARα-зависимые сигнальные пути (ASXL1) [2]

Миелодиспластические синдромы

Рефрактерная цитопения с монолинейной дисплазией: – рефрактерная анемия – рефрактерная нейтропения – рефрактерная тромбоцитопения	del(7q), del(5q), t(17q), del(13q), del(11q), del(12q), t(12p), del(9q), t(11:16)(q23;q13.3), t(3:21)(q26.2;q22.1), t(1:3)(q36.3;q21.1), t(2:11)(q21;q26.2), t(6:9)(q23;q34) [14]	Наиболее часто образующиеся химерные и мутантные гены: <i>MDS1-EVI1</i> , <i>TEL</i> , <i>HIP1</i> , <i>NPM-MLF1</i> , <i>MEL1</i> , <i>DEK</i> , <i>CAN</i> , <i>TP53</i> [35, 36] Также встречаются мутации в <i>SF3B1</i> , <i>TET2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>DNMT3B</i> , <i>RUNX1</i> , <i>U2AF1</i> , <i>EZH2</i> , <i>RAS</i> , <i>JAK3</i> , <i>SETBP1</i> , <i>PTPN11</i> , <i>CBL</i> , <i>NF1</i> [34, 37]	Подавление активности генов-супрессоров опухолевого роста, нарушение репарации ДНК [15]. Увеличение экспрессии поврежденного белка MEI1, чрезмерная активация клеточного цикла. Накопление p27/KIP1. Нарушение дифференцировки эритроцитов, гранулоцитов, клеток миелоидного и лимфоидного рядов [16]. Активация самообновления В-клеток [18]. Нарушения эпигенетической регуляции экспрессии генов и корректного сплайсинга РНК [38]
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	(данные изменения возможны для всего подкласса, диагноз устанавливают по фенотипическим признакам)		
Рефрактерная цитопения с мультлинейной дисплазией			
Рефрактерная цитопения с избытком blastov			
Миелодиспластический синдром del(5q)			
Миелодиспластический синдром, неклассифицируемый			
Миелодиспластический синдром у детей			

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)

ОМЛ с повторяющимися цитогенетическими транслокациями			
ОМЛ с t(8:21)(q22;q22), <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	t(8:21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Нарушение в гене <i>RUNX1 (CBF)</i> приводит к нарушению дифференцировки клеток миелоидного и лимфоидного рядов, затрагивает функционирование многих сигнальных путей, среди которых: Jagged1–Notch, отвечающий за пролиферацию стволовых клеток. Эпигенетическая инактивация ингибиторов Wnt-сигнального пути (гиперметилирование промоторов) [39]. Рецептор ростового фактора нервов RKA в человеческих CD34+ гемопозитических клетках предшественниках. Vcl-2 — антиапоптотический ген. C/EBPε — ген, продукт которого трансактивирует экспрессию гена G-CSFR путем взаимодействия с сайтом связывающего фактора роста (TGF-β) [40–43]
ОМЛ с inv(16)(p13q22) или t(16:16)(p13;q22), <i>CBFβ/MYH11</i>	inv(16)(p13q22) или t(16:16)(p13;q22)	<i>CBFβ/MYH11</i>	
ОМЛ (мегакариобластный) с t(1:22)(p13;q13), <i>RBM15-MKL1</i>	t(1:22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	Нарушение дифференцировки В-клеток. Накопление мегакариобластов и миелобластов, воздействие на сигнальные пути за счет измененного транспорта РНК в цитоплазму, активация сигнальных путей Notch и Wnt [44, 45]

Окончание таблицы на следующей странице

Таблица 1. Окончание

Гематологическое новообразование	Тип генетических нарушений	Образующиеся онкогены	Нарушения сигнальных путей
ОМЛ с <i>inv(3)(q21;q26.2)</i> , <i>RPM1-EVI1</i>	<i>inv(3)(q21;q26.2)</i> или <i>t(3:3)(q21;q26.2)</i>	<i>MESOM</i>	Накопление клеточ-предшественниц за счет подавления сигнального пути TGF-β, повышения экспрессии GATA-2 за счет увеличения экспрессии гена <i>MESOM</i> [9, 46–48], подавления активности <i>SEBPA</i> [49]
ОМЛ с <i>t(9:11)(p22;q23)</i> , <i>MLLT3-MLL</i>	<i>t(9:11)(p22;q23)</i>	<i>MLLT3-MLL</i>	Активация сигнального пути <i>Ras-MAPK</i> [50]
ОМЛ с <i>t(6:9)(p23;q34)</i> , <i>DEK-NUP214</i>	<i>t(6:9)(p23;q34)</i>	<i>DEK-NUP214</i>	Подавление активности генов-супрессоров опухолевого роста (<i>MCL-1, TP53</i>). Нарушение репарации ДНК. Активация пролиферации [15]
ОМЛ с <i>t(15:17)(q22;q11-12)</i> , <i>PML/RARα</i>	<i>t(15:17)(q22;q11-12)</i>	<i>PML/RARα</i>	Разрушение RXR и ограничение связывания VDR, TR и остаточного RAR с регуляторными элементами ДНК, что приводит к подавлению дифференцировки клеток миелоидного происхождения. PML также обладает собственной супрессорной активностью, поэтому накопление химерного гена/белка способствует прогрессии заболевания [51]. Повышенный уровень плактоглобина препятствует взаимодействию β-катенина с β-катенин-разлагающим комплексом, а следовательно, происходит активация сигнального пути <i>Wnt</i> [52]
ОМЛ с мутацией в <i>NPM1</i>	5q35 (точечный мутагенез)	<i>NPM1</i>	Нарушение взаимодействия с MDM2, что приводит к его стабилизации и подавлению активности p53. Нарушение ядерного транспорта и активации GADD45a, что ведет к подавлению ответа клетки на стресс и накоплению поврежденных белков [20]
ОМЛ с мутацией в <i>SEBPA</i>	19q13.1 (точечный мутагенез)	<i>SEBPA</i> Также затрагиваются гены <i>FLT3, DNMT3A, IDH1, IDH2, KIT, WT1</i> [34]	Нарушение работы большого количества миелоидных генов, включая рецепторы гранулоцитарного и макрофагального колониестимулирующих факторов роста (G- и M-CSFR) и так называемые вторичные гранулярные белки (например, лактоферрин) [53]. Нарушается эпигенетическая регуляция экспрессии генов [34]
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	<i>del(7q)</i> , <i>del(5q)</i> , <i>t(17q)</i> , <i>del(13q)</i> , <i>del(11q)</i> , <i>del(12q)</i> , <i>t(12p)</i> , <i>idc(X)(q13)</i> , <i>t(11:16)(q23;q13.3)</i> , <i>t(3:21)(q26.2;q22.1)</i> , <i>t(1:3)(q36.3;q21.1)</i> , <i>t(2:11)(q21;q26.2)</i> , <i>t(5:12)(q33;p12)</i> , <i>t(5:7)(q33;q11.2)</i> , <i>t(5:17)(q33;p13)</i> , <i>t(5:10)(q33;q21)</i> , <i>t(3:5)(q25;q34)</i> , бинарные мутации в гене <i>SEBPA</i> [9, 14, 26]	Наиболее часто образующиеся химерные и мутантные гены: <i>MDS1-EVI1, TEL, HIP1, NPM-MLF1, MLL1, DEK, CAN, TP53</i> и др. [35, 36] Также может встречаться <i>BCR-ABL</i> [9]	Подавление активности генов-супрессоров опухолевого роста (<i>TP53</i> и др.), нарушение репарации ДНК [15]. Увеличение экспрессии поврежденного белка MEL1. Чрезмерная активация клеточного цикла. Накопление <i>p27KIP1</i> . Нарушение дифференцировки эритроцитов и гранулоцитов [16, 17]. Активация самообновления В-клеток [18] и др.
ОМЛ, никак иначе не охарактеризованные:			
ОМЛ с минимальной дифференцировкой	(данные изменения характерны для всего подкласса, диагнозом устанавливают по фенотипическим признакам)		
ОМЛ без признаков созревания			
ОМЛ с признаками созревания			
Острый миелоцитарный лейкоз			
Острый моноцитарный лейкоз			
Острый эритроидный лейкоз			
Острый мегакариоцитарный лейкоз			
Острый базофильный лейкоз			
Острый панмиелоз с миелофиброзом			
Миелосаркома	<i>t(8:21)</i> , 5q35 (точечный мутагенез) и др. [54]	<i>MLL, NPM</i> и др.	Активация сигнального пути <i>Ras-MAPK</i> [50]. Нарушение взаимодействия <i>NPM</i> с <i>MDM2</i> , что приводит к его стабилизации и подавлению активности p53. Нарушение ядерного транспорта и активации GADD45a, что ведет к подавлению ответа клетки на стресс и накоплению поврежденных белков [20]
Пролиферация миелоидных клеток, связанная с синдромом Дауна:	<i>Xp11.23</i> Мутации в генах сигнального пути JAK-STAT	<i>GATA1</i>	Нарушение нормального эмбрионального и постнатального гемопоэза, в т. ч. процессов пролиферации и дифференцировки развивающихся клеток крови. Увеличение экспрессии <i>Vcl-xL</i> . Подавление транскрипции рецептора эритропоэтина (EpoR). Нарушение экспрессии ряда генов, кодирующих ферменты, необходимые для синтеза гема (<i>ALA-S, ALA-D, PBG-D</i>) [21, 22], увеличение активности сигнального пути JAK-STAT [24]

Т- и В-клеточные опухоли, в свою очередь, подразделяются на развивающиеся из клеток-предшественниц или лимфобластные (острый лимфобластный лейкоз) и из зрелых периферических В- и Т-клеток [7, 9].

Решающее событие в развитии Т-лимфоцитов — формирование антигенраспознающего Т-клеточного рецептора (TCR). При развитии В-лимфоцитов главную роль играют иммуноглобулиновые рецепторы (Ig). Нарушения в генах *TCR* и *IG*, таким образом, служат основным событием в злокачественной трансформации Т- и В-клеток. При транслокации происходит перенос энхансерной части генов *TCR* или *IG* в промоторную область генов, гиперэкспрессия которых нарушает нормальную дифференцировку лимфоцитов [55–57]. Следует подчеркнуть, что практически все нарушения в В-клетках вызывают гиперактивацию сигнального пути ядерного фактора транскрипции NFκB (включая транслокации с участием генов *BCR*, *IG*, *MALT1*, *BCL10* и др.), что, в свою очередь, приводит к неограниченной пролиферативной активности [58].

Для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) из Т-клеток-предшественниц к «партнерам» TCR по транслокации можно отнести протоонкогены *TLX1*, *TLX3*, *LYL1*, *TAL1*, *TAL2*, *LCK* и *BHLHB1*, характерные для данного заболевания, а также нарушения в генах *ABL*, *NOX*, *JAK*, *NMP*. Основное следствие этих перегруппировок — подавление экспрессии генов, необходимых для созревания нормальных Т-лимфоцитов, а также активация большого количества пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей (JAK-STAT, Notch, PI3K-Akt и др.) [1, 2, 59–61].

ОЛЛ из В-клеток-предшественниц более дифференцированы. В этой группе (кроме нарушений с участием гена *IGH*) выделены отдельные подклассы лейкозов с другими повторяющимися генетическими аномалиями. Сюда можно отнести перегруппировки, связанные с генами *MLL* и *RUNX1* [9, 41–43].

Среди нарушений в опухолевых В-клетках часто встречаются транслокации энхансерной части гена *IG* перед генами, кодирующими циклин D1, D3, *BCL2*, *BCL6*, *c-MYC*, что ведет к чрезмерной прогрессии, избыточной пролиферации и подавлению апоптоза [61–66].

В литературе имеются сообщения, что нарушения в данных генах могут влиять на содержание определенных микроРНК в клетках и, соответственно, на экспрессию генов, регулируемых этими микроРНК. Например, подавление экспрессии микроРНК, кодируемых кластером miR-15a16, наблюдается при хроническом лимфоцитарном лейкозе и, как было показано, ведет к увеличению экспрессии большого количества онкогенов [67].

Т-клеточные лейкозы из зрелых клеток, как и из клеток-предшественниц, прежде всего характеризуются большим количеством перегруппировок с участием гена *TCR* [68–71]. Отдельно следует выделить подгруппу анапластических крупноклеточных лимфом как из В-, так и Т-клеток, при которых часто определяются экспрессия гена *ALK* и различные перегруппировки с его участием. Следствием этих перегруппировок становится активация сигнальных путей JAK-STAT, Ras-MAPK, PI3K-Akt [72, 73].

Одним из диагностических критериев лимфомы Ходжкина является выявление клеток Рид—Бере-

зовского—Штернберга. По мнению многих авторов, только эти клетки являются опухолевыми. Основную часть микроокружения составляют мелкие зрелые Т-лимфоциты. В той или иной степени присутствуют гистиоциты, эозинофилы, нейтрофилы, плазматические клетки и фиброз. Они характеризуются высокой нестабильностью генома, могут наблюдаться инсерции или делеции целых хромосом. В связи с этим могут быть нарушены самые различные сигнальные пути (табл. 2) [74, 75].

ОПУХОЛИ ИЗ ГИСТИОЦИТОВ И ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Случаи опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток описываются в литературе довольно редко и диагностируются лишь в том случае, когда можно определить их гистиоцитарное происхождение. Часто сохраняется нормальный кариотип, хромосомные аномалии довольно редки [110–114].

Заболевания, связанные с чрезмерной пролиферацией тучных клеток, в большинстве случаев характеризуются точечным мутагенезом на участке 4q11-q12, соответствующим гену *c-KIT* и приводящим к его способности запускать пролиферативные сигнальные пути без дополнительной стимуляции коактиваторами (табл. 3) [6, 115, 116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная терапия онкогематологических заболеваний претерпела значительные изменения в течение последних 10–15 лет. Однако по-прежнему базовое противоопухолевое лечение у значительного контингента больных включает алкилирующие агенты, антимаболиты, антрациклиновые антибиотики и стероидные препараты. Относительно узкий интервал терапевтического действия этих препаратов приводит к тому, что одновременно с повреждением опухолевых клеток нарушается пролиферация нормальных клеток ЖКТ, кроветворения, появляются кардиотоксические осложнения, развиваются диабет и многие другие побочные эффекты.

В связи с этим существует необходимость разработки и внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, которые точно направлены на конкретные генетические аномалии и имеют минимальное влияние на нормальные клетки организма.

При разработке новых препаратов предпочтение отдается тем аналогам, которые обладают достаточной клинической эффективностью при минимальном спектре побочных эффектов. Так, уже разработаны и довольно успешно применяются препараты, являющиеся ингибиторами тирозинкиназ, серин-треониновых киназ, белка Ras и других малых G-белков, киназ липидов и некоторых транскрипционных факторов, дифференцировочных агентов, ингибиторов ангиогенеза и др.

Выявление новых молекулярных маркеров, позволяющих лучше понять биологию опухолевых клеток, а именно изменения в сигнальной системе,

Таблица 2. Генетические аномалии при лимфоидных новообразованиях

Гематологическое новообразование	Тип генетических нарушений	Образующиеся онкогены	Нарушения сигнальных путей
Острый лимфобластный лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественниц, неутонченные	t(9;22)(q34;q11.2), 11q23, t(1;19)(q23;p13), BCR-ABL, MLL, E2A-PBX1, ETV6-SBF A t(12;21)(p12;q22)	В-клеточные лимфомы	Подавление ICSBP. Активация сигнальных путей Ras-MARK (индукция транскрипции Vcl-2) (BCR-ABL, MLL, ETV/SBFa), STAT55 (индукция транскрипции Vcl-x), PKD2, (активация NFκB), P3K, ведущего к активации Akt и семейства киназ Src (BCR-ABL), Notch (E2A-PBX1, ETV/SBFa). Нарушение дифференцировки клеток миелоидного и лимфоидного рядов, функционирования Wnt-сигнального пути, рецептора ростового фактора нервов RKA, C/EBPα, сигнального пути TGF-β [1, 2, 40–43, 50, 61]
Острый лимфобластный лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественниц с повторяющимися цитогенетическими аномалиями			
В-ОЛЛ с t(9;22)(q34;q11.2), BCR-ABL1	t(9;22)(q34;q11.2) (Ph ¹ -хромосома)	BCR-ABL	Подавление ICSBP. Активация сигнальных путей Ras-MARK (индукция транскрипции Vcl-2), STAT5 (индукция транскрипции Vcl-x), PKD2 (активация NFκB), P3K, ведущего к активации Akt и семейства киназ Src [1, 2]
В-ОЛЛ с BCR-ABL1-подобными транслокациями	В транслокациях, встречающихся в данном подтипе В-ОЛЛ, затронуты различные тирозинкиназы или рецепторы цитокинов. Изменение профилей экспрессии генов сходно с В-ОЛЛ с транслокацией BCR-ABL1. Описано около 30 генов, которые могут быть вовлечены в транслокации: ABL2, PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R, JAK2 и многие другие [9, 76]		
В-ОЛЛ с t(v;11q23), реаранжировка в гене MLL	t(v;11q23)	MLL	Активация сигнального пути Ras-MARK [50, 61]
В-ОЛЛ с t(12;1)(p13;q22), TEL-AML1, (ETV6-RUNX1)	t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)	Нарушение в гене RUNX1 (CBF) приводит к нарушению дифференцировки клеток миелоидного и лимфоидного рядов, затрагивает функционирование многих сигнальных путей (Vcl-2 — антиапоптотический ген; C/EBPε — ген, продукт которого трансактивирует экспрессию гена G-CSFR путем взаимодействия с сайтом связывания C/EBP в регуляторных областях ДНК; сигнальный путь TGF-β) [40–43]
В-ОЛЛ с t(1;19)(q23;p13.3), TCF3-PBX1	t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	TCF3-PBX1 вызывает повреждение в гене Notch, которые приводят к его чрезмерной активации [77]
В-ОЛЛ с внутрихромосомной амплификацией в хромосоме 21	21q22.12		Степень амплификации и размер амплифицируемой области могут быть различны, но в любом случае амплификация затрагивает ген RUNX1 (AML1) (21q22.12), что приводит к нарушению дифференцировки клеток миелоидного и лимфоидного рядов, затрагивает функционирование многих сигнальных путей (Jagged1–Notch, отвечающий за пролиферацию стволовых клеток; плактоглобин и β-катенин — участники Wnt-сигнального пути; рецептор ростового фактора нервов RKA в человеческих CD34+ гемопоэтических клетках-предшественниках; Vcl-2 — антиапоптотический ген; C/EBPε — ген, продукт которого трансактивирует экспрессию гена G-CSFR путем взаимодействия с сайтом связывания C/EBP в регуляторных областях ДНК; сигнальный путь TGF-β) [9, 40–43]
В-ОЛЛ с гиперпллоидией	Индекс ДНК > 1		Различные нарушения в зависимости от того, какие хромосомные участки были затронуты
В-ОЛЛ с гипоплоидией	Индекс ДНК < 1		
В-ОЛЛ с t(5;14)(q31;q32), IL3-IGH	t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	Гиперэкспрессия IL3 и чрезмерная активация пролиферации [78]
Опухоли из зрелых В-клеток			
В-клеточный хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	13q14		Уменьшение экспрессии микроРНК, кодируемых кластером miR-15a16, которые исполняют роль супрессора опухолевого роста и подавляют активность таких онкогенов, как BCL2, MCL1, CCND1 и WNT3A [67]. Повышение экспрессии компонентов сигнального пути Wnt (Wnt5b, Wnt6, Wnt10a, Wnt14, Wnt16 и TCF1) [79]. К изменению активности Wnt-сигнального пути также приводит гиперметилирование промоторов генов DKK, WIF-1, sFRP, Sox [80]
Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	del(11q), 14q32.1, del(13q), del(7q), del(17q)	TCL1	Гиперэкспрессия протоонкогена TCL1, выполняющего роль коактиватора для гена Akt [62]
			Отсутствие характерных генетических нарушений. Диагноз устанавливается по фенотипическим признакам и специфическим антигенам. Могут встречаться генетические нарушения, характерные для всех опухолей из зрелых В-клеток

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	13q14	Снижение экспрессии микроРНК, кодируемых кластером miR-15a16, которые исполняют роль супрессора опухолевого роста и подавляют активность таких онкогенов, как <i>BCL2</i> , <i>MCL1</i> , <i>CCND1</i> и <i>WNT3A</i> [67]
Лимфоплазмозитарная лимфома	11q23 [81] t(9;14)	Снижение экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста <i>TP53</i> , <i>RB1</i> <i>IGH-PAX5</i> Транслокация вызывает перемещение энхансера IGH перед <i>PAX5</i> , кодирующего синтез белка BSAP (<i>PAX5</i>), гиперэкспрессия которого нарушает нормальную дифференцировку клеток. Происходит накопление В-клеток на ранней стадии дифференцировки [82]
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (+/- ворсинчатые лимфоциты) Диффузная лимфома из мелких В-клеток красной пульпы селезенки В-клеточный лейкоз/лимфома селезенки, неклассифицируемая Солитарная плазмоцитома кости Экстрamedулярная плазмоцитома Волосатоклеточный лейкоз	Отсутствие характерных генетических нарушений. Диагноз устанавливается по фенотипическим признакам и специфическим антигенам. Могут встречаться генетические нарушения, характерные для всего класса опухолей из зрелых В-клеток (например, в гене <i>IGH</i>). Они способны приводить к гиперэкспрессии ряда проонкогенов (циклин D1, циклин D3, <i>FGFR3</i>)	
Плазмноклеточная миелома/плазмоцитома	t(11;14), t(6;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20) [83]	<i>IGH-CCND1</i> , <i>IGH-CCND3</i> , <i>IGH-MMSET</i> , <i>IGH-FGFR3</i> , <i>IGH-MAF</i> , <i>IGH-MAFB</i> Гиперэкспрессия циклина D1, циклина D3, <i>FGFR3</i> [63]. Подавление экспрессии других регуляторов клеточного цикла (<i>BRCA1</i> , <i>AURKA</i> , <i>CHEK1</i>), апоптоза (<i>CASP1</i> , <i>CASP4</i> , <i>FOXO3A</i>) и клеточной адгезии (<i>ADAM9</i> , <i>DSG2</i>) [84]
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32), t(1;14)(p22;q32) [85, 86]	<i>API-MALT</i> , <i>IGH-MALT</i> , <i>IGH-FOXP1</i> , <i>IGH-BCL10</i> Уменьшение активности каспаз 2, 3, 9 (<i>API-MALT</i>), повышение активности <i>NFκB (API-MALT, IGH-MALT)</i> . Нарушение регуляции экспрессии <i>Rag1</i> и <i>Rag2</i> , отвечающих за нормальное развитие В-клеток (<i>IGH-FOXP1</i>), а также <i>BCL10</i> [87]
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки	del(7q21-q36) [88]	<i>MALT</i> Повышение активности <i>NFκB</i> [87]
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатических узлов (+/- моноцитомидные В-клетки)	Аномалии на участках 1q21, 1p34, 3q11-q29	Гиперэкспрессия ряда проонкогенов (циклин D1, циклин D3, <i>FGFR3</i>), увеличение активности <i>NFκB</i> [63, 87]
Фолликулярная лимфома: Фолликулярная лимфома у детей Первичная кожная лимфома из клеток центра фолликула Фолликулярная лимфома <i>in situ</i>	t(14;18) (общее для фолликулярных лимфом, дальнейший диагностический признак) устанавливают по фенотипическим признакам)	Гиперэкспрессия антиапоптотического гена <i>BCL2</i> [64]
Мантийноклеточная лимфома	t(11;14)	Гиперэкспрессия циклина D1 [63]
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), неутонченная	t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14) [83] (общее для диффузных В-крупноклеточных лимфом, дальнейший диагноз ставят по фенотипическим признакам)	Гиперэкспрессия циклина D1, <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> (отвечают за запуск сигнального пути <i>STAT</i>), онкогена <i>c-MYC</i> [61, 63–66]
Лимфома из крупных В-клеток, богатая Т-клетками/гистиоцитами	В-крупноклеточных лимфом, дальнейший диагноз ставят по фенотипическим признакам)	
Первичная ДВКЛ ЦНС		
Первичная кожная диффузная лимфома из крупных В-клеток, ножной тип (<i>leg type</i>)		
ДВКЛ пожилых, положительная на вирус Эпштейна–Барр		
ДВКЛ, связанная с хроническим воспалением		

Продолжение таблицы на следующей странице

Таблица 2. Продолжение

Гематологическое новообразование	Тип генетических нарушений	Образующиеся онкогены	Нарушения сигнальных путей
Внутрисосудистая ДВКЛ	Трисомия 18, t(1;14)(q13;q32), структурные аномалии в хромосомах 1, 6, 18 [89]	<i>IGH-CCND1</i>	Гиперэкспрессия циклина D1 [63]
ДВКЛ, ALK-позитивная	t(2;7)(p23;q23)	<i>CLTC-ALK</i>	Химерный ген несет участок гена <i>ALK</i> , обладающий тирозинкиназной активностью, что приводит к активации сигнальных путей <i>Ras-MAPK</i> , <i>PI3K-Akt</i> , <i>JAK-STAT</i> , активации клеточного цикла, повышению экспрессии антиапоптотических генов и подавлению апоптоза [72, 73]
Плазмобластная лимфома	t(8;14), t(2;8), t(8;22) [90]	<i>IGK-MYC</i> , <i>MYC-IGK</i> , <i>MYC-IGL</i>	Гиперэкспрессия онкогена <i>c-MYC</i> [66]
Лимфома из крупных В-клеток (плазмобластная), проявляющаяся при болезни Каспмана, связанная с вирусом папилломы человека 8-го типа	t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14) [83]	<i>BCL2-IGH</i> , <i>IGH-BCL6</i> , <i>IGL-BCL6</i> , <i>IGK-BCL6</i> , <i>IGK-MYC</i>	Гиперэкспрессия циклина D1, <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> (отвечают за запуск сигнального пути <i>STAT</i>), онкогена <i>c-MYC</i> [63–66]
Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14), t(2;8), t(8;22) и другие нарушения, связанные с изменениями в генах <i>TCL1</i> , <i>IG</i>	Химерные гены с участием <i>TCL1</i> , <i>IG</i> , <i>MYC</i>	Гиперэкспрессия онкогенов <i>c-MYC</i> [66], <i>TCL1</i> (коактиватор гена <i>AKT</i>) [62]
Первичная лимфома с выготом	<i>TCL1</i> , <i>IG</i>		
Лимфома Беркитта/лейкоз из клеток лимфомы Беркитта	t(8;14), t(2;8), t(8;22)	<i>IGK-MYC</i> , <i>MYC-IGK</i> , <i>MYC-IGL</i>	Гиперэкспрессия онкогена <i>c-MYC</i> [66]
Лимфоматоидный гранулематоз	Отсутствие характерных генетических нарушений. Диагноз устанавливают по фенотипическим признакам и специфическим антигенам. Могут встречаться генетические нарушения, характерные для всего класса опухолей из зрелых В-клеток		
В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками ДВКЛ и лимфомы Беркитта	t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14) [83]	<i>BCL2-IGH</i> , <i>IGH-BCL6</i> , <i>IGL-BCL6</i> , <i>IGK-BCL6</i> , <i>IGK-MYC</i>	Гиперэкспрессия циклина D1, <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> (отвечают за запуск сигнального пути <i>STAT</i>), онкогена <i>c-MYC</i> [63–66]
В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками ДВКЛ и классической лимфомы Ходжкина	t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14), t(2;8), t(8;22) [83]	<i>BCL2-IGH</i> , <i>IGH-BCL6</i> , <i>IGL-BCL6</i> , <i>IGK-BCL6</i> , <i>IGK-MYC</i> , <i>MYC-IGK</i> , <i>MYC-IGL</i>	
Т-клеточные лимфомы			
Острый лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-клеток-предшественников	Хромосомные аномалии, затрагивающие <i>TCRα/δ</i> (14q11.2) и <i>TCRβ/γ</i> (7q34): t(7;10)(q34;q24), t(10;14)(q24;q11), t(5;14)(q35;q32), inv(7)(p15q34), t(7;7), t(1;14)(p32;q11), t(1;7)(p32;q34), t(7;9)(q34;q32), t(7;9)(q34;p13), t(14;21)(q11.2;q22), t(1;14)(p15;q11), t(11;14)(p13;q11), t(7;11)(q35;p13), t(1;7)(p34;q34), t(7;9)(q34;q34.3), t(7;12)(q34;p13), t(12;14)(p13;q11) Хромосомные аномалии, затрагивающие тирозинкиназы: del(1p32), t(10;11)(p13;q14), t(9;9)(q34;q34), t(9;14)(q34;q32), t(9;22)(q34;q11), t(9;12)(p24;p13)	Гены, с которыми <i>TCRα/δ</i> (14q11.2) и <i>TCRβ/γ</i> (7q34) могут образовывать химерные гены: <i>TLX1 (HOX11)</i> , <i>TLX3 (HOX11L2)</i> , <i>HOXA</i> , <i>TAL1</i> , <i>TAL2</i> , <i>LYL1</i> , <i>VNHLNB1</i> , <i>LMO1</i> , <i>LMO2</i> , <i>LCK</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>CCND2</i> , <i>SIL-TAL1</i> , <i>CALM-AF10</i> , <i>MUP214-ABL1</i> , <i>EML1-ABL1</i> , <i>BCR-ABL1</i> , <i>ETV6-JAK2</i>	Гиперэкспрессия протоонкогенов <i>TLX1</i> , <i>TLX3</i> , <i>LYL1</i> , <i>TAL1</i> , <i>TAL2</i> , <i>LCK</i> , <i>VNHLNB1</i> , др. Основное следствие этих изменений — подавление экспрессии генов, необходимых для нормальной дифференцировки Т-клеток, и активация большого количества сигнальных путей, включая <i>Notch</i> , <i>Ras-MAPK</i> , <i>JAK-STAT</i> , <i>PKD2</i> , ведущего к активации <i>NFκB</i> , <i>PLCγ1</i> , <i>PI3K-Akt</i> . В результате происходит активация <i>Akt</i> и семейства киназ <i>Src</i> , <i>Lyn</i> и <i>Hck</i> , <i>Wnt/β-катенина</i> , нарушения регуляции клеточного цикла, вызванного гиперэкспрессией циклина D2, подавление транскрипции <i>ICSBP</i> (что ведет к активации транскрипционного фактора <i>ISGF3</i> — участника сигнального пути <i>STAT</i>) [1, 2, 59, 60]. Кроме того, для всех острых Т-клеточных лейкозов характерна активация сигнальных путей <i>Notch</i> и <i>Wnt</i> . При активации сигнального каскада <i>NOTCH</i> происходит мутации в гене <i>NOTCH1</i> либо в домене гетеродимеризации (что вызывает нестабильную связь внутри- и внеклеточного домена), либо в домене отрицательной регуляции <i>PEST</i> . Активация <i>WNT</i> вызывается мутациями в генах <i>Ax11</i> и <i>APC</i> (компоненты деградирующего комплекса) или мутациями гена <i>CTNNB1</i> (ген белка β-катенина) [91]

Опухоли из зрелых (периферических) Т-клеток

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	14q11.2, t(4;14), t(X;14), t(X;7) [83]	<i>TCRα/δ-TCL1a</i> , <i>TCRa/δ-TCL1β</i> , <i>TCRa/δ-MTSP1</i> , <i>TCRa/δ-MTSP1</i>	Гиперэкспрессия протоонкогенов <i>TCL1</i> , <i>MTSP1</i> , приводящая к активации сигнального пути Акт [69–71]
Лимфолейкоз из крупных гранулярных клеток	Заболевание сопровождается клональной пролиферацией цитотоксических Т-клеток — крупных гранулярных клеток, а также цитопенией. Характерных хромосомных аномалий не отмечено, могут присутствовать генетический нарушения, присущие классу Т-клеточных лимфом в целом (преимущественно, различные реаранжировки в гене <i>TCR</i> и связанные с ними нарушения сигнальных путей) [83]. Наблюдается активация множественных сигнальных путей, таких как JAK/STAT3, сфинголипидов и MEK/ERK, что приводит к подавлению апоптоза и устойчивости к нормальным путям активации индуцированной клеточной гибели [92]		
Агрессивный лейкоз из НК-клеток	14q11.2, t(4;14), t(X;14), t(X;7), t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14), t(2;8), t(8;22) del(6q) и др.	Реаранжировки <i>TCR</i> , <i>IG</i>	Может наблюдаться гиперэкспрессия различных проонкогенов, характерных для Т-клеточных лейкозов/лимфом в целом [83, 93]. Геномная потеря локуса CD58. CD58 — лиганд рецептора CD2, который экспрессируется на CTL- и NK-клетках и участвует в контроле адгезии и активации этих клеток [24, 94]
Заболевание из НК-клеток	Выявляют внедрение провирусного генома Эпштейна—Барр [83]		
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	14q11.2, выявляют внедрение провирусного генома HTLV1, может встречаться add(7q) [83]. Более высокая частота хромосомных аномалий наблюдается в сегментах хромосом 1p, 3q, 6q, 9q, 12q, 14q [24, 94]	Реаранжировки <i>TCR</i>	
Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV1+)	14q11.2, выявляют внедрение провирусного генома HTLV1, может встречаться add(7q) [83]. Более высокая частота хромосомных аномалий наблюдается в сегментах хромосом 1p, 3q, 6q, 9q, 12q, 14q [24, 94]	Реаранжировки <i>TCR</i>	
Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией	14q11.2, 7p14 [83]	Реаранжировки <i>TCRδ</i> , <i>TCRγ</i>	
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	7q i(7)(q10), 7p22.1p14.1, 7q22.1q31.1, трисомия 8, делеции хромосом 21 и Y, del(2q23), del(11q14) [95, 96]	Нарушения в гене <i>TCR</i>	
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	7p14, 7q34 [83]	Реаранжировки <i>TCRγ</i> и <i>TCRβ</i> с участием генов <i>TGFR</i> , <i>JUNB</i> , <i>STAT4</i> , <i>MMP9</i> , <i>MXI1</i> и <i>TWIST</i>	Может наблюдаться гиперэкспрессия различных проонкогенов (например, <i>TGFR</i> , <i>JUNB</i> , <i>STAT4</i> , <i>MMP9</i> , <i>MXI1</i> и <i>TWIST</i>), которая ведет к активации сигнальных путей Ras-MAPK, PIP3-Акт, JAK-STAT [68, 97]
Первичная кожная Тγ/δ-клеточная лимфома			
Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная цитотоксическая Т-клеточная лимфома с выраженной эпидермотропизмом			
Первичная кожная Т-клеточная лимфома, никак иначе не охарактеризованная			
Первичная кожная CD4-позитивная лимфома из мелких/средних Т-клеток			
Грибовидный микоз/синдром Сезари	Делеции 17p13.2, 2q12, 7p21, 9p21, 17q21.31, 10q25.2 Кроме того, встречаются делеции 13q14.2, 10q23.3, 12p13.1, 10q22-24, 12p11-12, 14q32, 14q11 t(14;14)(q12;q31) Мутации в ряде генов эпигенетической регуляции <i>TET2</i> , <i>CREBBP</i> , <i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>), <i>KMT2C</i> (<i>MLL3</i>), <i>BRD9</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>CHD3</i> и сигнального пути <i>MAPK1</i> , <i>BRAF</i> , <i>CARD11</i> , <i>PRKGI</i> [98–100]	<i>TP53</i> , <i>BIM</i> , <i>TWIST</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>STAT3</i> / <i>STAT5</i> , <i>DUSP5</i> Прочие гены, затрагиваемые в результате генетических нарушений: <i>RB1</i> , <i>PTEN</i> , <i>DNMT3</i> , <i>CDKN1b</i> , <i>TET2</i> , <i>CREBBP</i> , <i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>), <i>KMT2C</i> (<i>MLL3</i>), <i>BRD9</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>CHD3</i> , <i>MAPK1</i> , <i>BRAF</i> , <i>CARD11</i> , <i>PRKGI</i>	Снижение активности опухолевого супрессора <i>TP53</i> , активация сигнальных путей пролиферации <i>STAT</i> . Ингибирование гена <i>ZEB1</i> , кодирующего транскрипцию супрессора, играющего роль в дифференцировке Т-клеток. <i>IL32</i> и <i>IL2RG</i> избыточно экспрессируются, что также ведет к бесконтрольной пролиферации [97–101]

Таблица 2. Окончание

Гематологическое новообразование	Тип генетических нарушений	Образующиеся онкогены	Нарушения сигнальных путей
Анапластическая крупноклеточная лимфома из T10-клеток, первичная кожного типа	t(2;5), t(1;2), t(2;3), inv(2), t(2;22) [83]	<i>NPM-ALK, TPM3-ALK, TFG-ALK, AT1C-ALK, CTC-ALK</i>	Активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3-Акт, JAK-STAT приводит к активации клеточного цикла, повышению экспрессии антиапоптотических генов и подавлению апоптоза [72, 102, 103]
Периферическая Т-клеточная лимфома, неучтенная	Характерные хромосомные аномалии отсутствуют. Могут выявляться генетические нарушения, присущие классу Т-клеточных лимфом в целом (преимущественно, различные реаранжировки TCR и связанные с ними нарушения сигнальных путей)		
Системное ВЭБ-положительное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание у детей	Рearанжировки TCR и связанные с ними нарушения сигнальных путей. В большинстве случаев в геноме определяется вирус Эпштейна—Барр		
Антигематопоэтическая Т-клеточная лимфома	14q12, t(14;14), t(X;14), t(X;7), t(14;18), t(3;14), t(3;22), t(2;3), t(8;14), t(2;8), t(8;22) [83] Мутации в генах <i>TET2, DNMT3A, RHOA, IDH2</i> [104]	<i>TCR</i> , иногда <i>IG, TET2, DNMT3A, RHOA, IDH2</i>	Характерных хромосомных аномалий не отмечено. Могут присутствовать различные реаранжировки TCR и связанные с ними нарушения сигнальных путей, присущие классу Т-клеточных лимфом в целом. Отмечается подавление конверсии 5mC в 5hmC и активности эксцизионной репарации (<i>TET2</i>), гиперметилирование, изменение метаболической активности ферментов цепи переноса электронов и накопление в клетках канцерогенных метаболитов (<i>2-гидроксиацетилгугарата (IDH1/IDH2)</i>). Нарушение связывания ГТФ малой ГТФазой RHOA, что в совокупности с потерей функции TET2 способствует AITL-специфичному канцерогенезу [11, 29, 31, 105]
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная	t(2;5), t(1;2), t(2;3), inv(2), t(2;22) [83, 96]	<i>NPM-ALK, TPM3-ALK, TFG-ALK, AT1C-ALK, CTC-ALK</i>	Активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3-Акт, JAK-STAT, что приводит к активации клеточного цикла, повышению экспрессии антиапоптотических генов и подавлению апоптоза. Активация сигнального пути SHH/Gli1, ингибирующего апоптоз [73, 96, 103]
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная	t(6;7)(p25.3;q32.3) [106, 107]	Затрагивает гены <i>IRF4, DUSP22</i>	Снижение экспрессии <i>DUSP22</i> активирует пролиферативные каскады MAPK и ERK [103, 106, 107]
Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией Кишечная Т-клеточная лимфома с энтеропатией Т-клеточная лимфома кишечника <i>in situ</i>	Отсутствие характерных хромосомных аномалий, могут присутствовать генетические нарушения, присущие классу Т-клеточных лимфом в целом (преимущественно, различные реаранжировки TCR и связанные с ними нарушения сигнальных путей). Встречаются амплификации 7q31 и 8q24, что ведет к гиперэкспрессии онкогенов <i>c-MET</i> и <i>c-MYC</i> [108]. Диагноз устанавливается по фенотипическим признакам		
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	8p21-p12	<i>CLU</i>	Гиперэкспрессия <i>CLU</i> , которая вызывает развитие резистентности к различным противоопухолевым препаратам [109]. Характеризуется отсутствием экспрессии ALK
Лимфоматоидный папулез	Характерные хромосомные аномалии отсутствуют. Могут присутствовать генетические нарушения, присущие классу Т-клеточных лимфом в целом (преимущественно, различные реаранжировки TCR и связанные с ними нарушения сигнальных путей). Диагноз устанавливается по фенотипическим признакам		
Лимфома Ходжкина			
Лимфома Ходжкина классическая, нодулярный склероз	Выраженная нестабильность генома. Характерные хромосомные аномалии отсутствуют. Могут встречаться хромосомные аномалии следующей локализации: add(2p), add(9p), add(12q), add(3p), 6q, 7q, 13p, 17p, 4q23-24, 9p23-24, 12q14, add(1p13), add(7p35-36), del(16q11-q21), 3q27, 6q15, 11q23, 14q32, 6q24-25. Соответственно вовлекаются различные гены и сигнальные пути. Диагноз устанавливается по фенотипическим признакам [74, 103]		
Лимфома Ходжкина классическая, богатая лимфоцитами			
Лимфома Ходжкина классическая, смешанно-клеточная			
Лимфома Ходжкина классическая, лимфоидное истощение			
Лимфома Ходжкина нодулярная, лимфоидное преобладание			

Таблица 3. Генетические аномалии при опухолях из гистиоцитов и тучных клеток

Гематологическое новообразование	Генетические характеристики и нарушения сигнальных путей		
Макрофагальные/гистиоцитарные опухоли			
Гистиоцитарная саркома	Достаточно редкое заболевание. Рекомендуется диагностировать гистиоцитарную саркому только в том случае, если подтверждается ее гистиоцитарное происхождение, т. е. отсутствуют характерные для Т- или В-клеток реаранжировки, не экспрессируется ALK, а также отсутствуют миелоидные и эпителиальные маркеры, цитокератин и эпителиальный мембранный антиген [110]. Однако в последнее время критерии отнесения злокачественных новообразований кроветворной системы к гистиоцитарным саркомам не столь однозначны, поскольку были описаны случаи гистиоцитарных сарком с реаранжировками в генах <i>TCR</i> , <i>IGH</i> , <i>IGK</i> , с химерным геном <i>IGH-BCL2</i> , транслокацией <i>CCND1-IGH</i> [114]		
Опухоли из дендритных клеток			
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	Обычно наблюдается нормальный кариотип, хромосомные аномалии довольно редки, среди них могут наблюдаться <i>del(3q)</i> и синдром Клайнфельтера [111, 112]. Диагностика осуществляется на основании фенотипических признаков		
Саркома из клеток Лангерганса	Очень редкое заболевание, к 2010 г. в мировой литературе насчитывалось всего 25 случаев. Характерных генетических нарушений нет. Диагностика осуществляется на основании фенотипических признаков [113]		
Саркома из интердигитирующих дендритных клеток	Характерные хромосомные аномалии отсутствуют. Диагностика осуществляется на основании фенотипических признаков. Может наблюдаться повышенная экспрессия кластерина (<i>CLU</i>), соответствующая хромосомному нарушению с локализацией 8p21-p12 [117]		
Саркома из фолликулярных дендритных клеток			
Саркома из дендритных клеток, никак иначе не охарактеризованная			
Заболевания из тучных клеток			
Гематологическое новообразование	Тип генетических нарушений	Образующиеся онкогены	Нарушения сигнальных путей
Кожный мастоцитоз	4q11-q12, точечный мутагенез (<i>D816V</i> , gain-of-function мутация, а также другие мутации)	<i>c-KIT</i>	Приобретение <i>c-KIT</i> способности активировать сигнальные пути PI3K-Akt, Src, MAPK, JAK, STAT без дополнительной стимуляции коактиваторами [6, 115, 116]
Системный мастоцитоз (+/- поражение кожи)			
Системный мастоцитоз, сочетающийся с гематологическими нарушениями (+/- поражение кожи)			
Тучноклеточный лейкоз/саркома			

даст возможность разработать новые молекулы для доклинических и клинических исследований и/или перепрофилировать уже известные препараты, что может привести к оптимизации терапевтической тактики и улучшению показателей выживаемости пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 15-04-04006, 16-04-01410 и гранта фонда «Династия».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Etten RA. Aberrant cytokine signaling in leukemia. *Oncogene*. 2007;26(47):6738–49. doi: 10.1038/sj.onc.1210758.
2. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092–7. doi: 10.1182/blood-2007-04-083501.
3. Jabbour EJ, Hughes TP, Cortes JE, et al. Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1451–62. doi: 10.3109/10428194.2013.845883.
4. Kota J, Caceres N, Constantinescu SN. Aberrant signal transduction pathways in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(10):1828–40. doi: 10.1038/leu.2008.236.
5. Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, et al. Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythemia. *Br J Haematol*. 2005;131(2):166–71. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05743.x.
6. Smalley KS, Sondak VK, Weber JS. c-KIT signaling as the driving oncogenic event in sub-groups of melanomas. *Histol Histopathol*. 2009;24(5):643–50. doi: 10.14670/HH-24.643.
7. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
8. Копнин БП. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения. *Практическая онкология*. 2002;3(4):229–35. [Kopnin BP. Neoplastic cell: principal characteristics and mechanisms of their development. *Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(4):229–35. (In Russ)]
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
10. Bain BJ, Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangements of JAK2 be recognized as specific entities? *Br J Haematol*. 2014;166(6):809–17. doi: 10.1111/bjh.1296.
11. Surani MA, Hajkova P. Epigenetic reprogramming of mouse germ cells toward totipotency. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2010;75:211–8. doi: 10.1101/sqb.2010.75.010.
12. Carubbia N, Murati A, Trouplin V, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183–6. doi: 10.1038/leu.2009.141.

13. Переводчикова Н.И., Горбунова, В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 4-е издание. Москва: Практическая медицина, 2015. [Perevodchikova NI, Gorbunova VA. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy. (Guidelines for chemotherapy of tumors.) 4th edition. Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2015. (In Russ)]
14. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
15. Riveiro-Falkenbach E, Soengas MS. Control of tumorigenesis and chemoresistance by the DEK oncogene. *Clin Cancer Res*. 2010;16(11):2932–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2330.
16. Naoe T. Developing target therapy against oncogenic tyrosine kinase in myeloid malignancies. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006;7(5):331–7. doi: 10.2174/138920106778521514.
17. Buonamici S, Chakraborty S, Senyuk V, et al. The role of EVI1 in normal and leukemic cells. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;31(2):206–12. doi: 10.1016/S1079-9796(03)00159-1.
18. O'Neil J, Calvo J, McKenna K, et al. Activating Notch1 mutations in mouse models of T-ALL. *Blood*. 2006;107(2):781–5. doi: 10.1182/blood-2005-06-2553.
19. Williams JH, Daly LN, Ingley E, et al. HLST7, a hemopoietic lineage switch gene homologous to the leukemia-inducing gene MLL1. *EMBO J*. 1999;18(20):5559–66. doi: 10.1093/emboj/18.20.5559.
20. Rau R, Brown P. Nucleophosmin (NPM1) mutations in adult and childhood acute myeloid leukaemia: towards definition of a new leukaemia entity. *Hematol Oncol*. 2009;27(4):171–81. doi: 10.1002/hon.904.
21. Simon MC. Transcription factor GATA-1 and erythroid development. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993;202(2):115–21.
22. Orkin SH, Shivdasani RA, Fujiwara Y, et al. Transcription factor GATA-1 in megakaryocyte development. *Stem Cells*. 1998;16(Suppl 2):79–83. doi: 10.1002/stem.5530160710.
23. Shimizu R, Engel JD, Yamamoto M. GATA1-related leukaemias. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):279–87. doi: 10.1038/nrc2348.
24. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet*. 2013;45(11):1293–9. doi: 10.1038/ng.2759.
25. Coluccia AM, Vacca A, Dunach M, et al. Bcr-Abl stabilizes beta-catenin in chronic myeloid leukemia through its tyrosine phosphorylation. *EMBO J*. 2007;26(5):1456–66. doi: 10.1038/sj.emboj.7601485.
26. Sengupta A, Banerjee D, Chandra S, et al. Deregulation and cross talk among Sonic hedgehog, Wnt, Hox and Notch signaling in chronic myeloid leukemia progression. *Leukemia*. 2007;21(5):949–55. doi: 10.1038/sj.leu.240465.
27. Sano H, Ohki K, Park MJ, et al. CSF3R and CALR mutations in paediatric myeloid disorders and the association of CSF3R mutations with translocations, including t(8;21). *Br J Haematol*. 2015;170(3):391–7. doi: 10.1111/bjh.13439.
28. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1781–90. doi: 10.1056/NEJMoa1214514.
29. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia*. 2010;24(7):1302–9. doi: 10.1038/leu.2010.113.
30. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015;5(8):e337. doi: 10.1038/bcj.2015.64.
31. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010;18(6):553–67. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.
32. Patnaik MM, Tefferi A. Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2016;6(2):e393. doi: 10.1038/bcj.2016.5.
33. Greenberger JS. Ras mutations in human leukemia and related disorders. *Int J Cell Cloning*. 1989;7(6):343–59. doi: 10.1002/stem.5530070603.
34. Matynia AP, Szankasi P, Shen W, et al. Molecular genetic biomarkers in myeloid malignancies. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):594–601. doi: 10.5858/arpa.2014-0096-RA.
35. Fenaux P. Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2001;73(4):429–37. doi: 10.1007/bf02994004.
36. Vallespi T, Imbert M, Mecucci C, et al. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83(3):258–75.
37. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241–7. doi: 10.1038/leu.2013.336.
38. Zahid MF, Patnaik MM, Gangat N, et al. Insight into the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes: targets for novel therapy. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):313–20. doi: 10.1111/ejh.12771.
39. Griffiths EA, Gore SD, Hooker C, et al. Acute myeloid leukemia is characterized by Wnt pathway inhibitor promoter hypermethylation. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(9):1711–9. doi: 10.3109/10428194.2010.496505.
40. Niebuhr B, Fischer M, Tager M, et al. Gatekeeper function of the RUNX1 transcription factor in acute leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(2):211–8. doi: 10.1016/j.bcmd.2007.07.018.
41. Elagib KE, Goldfarb AN. Oncogenic pathways of AML1-ETO in acute myeloid leukemia: multifaceted manipulation of marrow maturation. *Cancer Lett*. 2007;251(2):179–86. doi: 10.1016/j.canlet.2006.10.010.
42. Peterson LF, Zhang DE. The 8;21 translocation in leukemogenesis. *Oncogene*. 2004;23(24):4255–62. doi: 10.1038/sj.onc.1207727.
43. Slattery ML, Lundgreen A, Herrick JS, et al. Associations between genetic variation in RUNX1, RUNX2, RUNX3, MAPK1 and eIF4E and risk of colon and rectal cancer: additional support for a TGF-beta-signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2011;32(3):318–26. doi: 10.1093/carcin/bgq245.
44. Ma X, Renda MJ, Wang L, et al. Rbm15 modulates Notch-induced transcriptional activation and affects myeloid differentiation. *Mol Cell Biol*. 2007;27(8):3056–64. doi: 10.1128/MCB.01339-06.
45. Feng Y, Bommer GT, Zhai Y, et al. Drosophila split ends homologue SHARP functions as a positive regulator of Wnt/beta-catenin/T-cell factor signaling in neoplastic transformation. *Cancer Res*. 2007;67(2):482–91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2314.
46. Cornet E, Mossafa H, Courel K, et al. Persistent polyclonal binucleated B-cell lymphocytosis and MECOM gene amplification. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):138. doi: 10.1186/s13104-015-1742-3.
47. Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, et al. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv(3)(q21;q26) by activating EVI1 expression. *Cancer Cell*. 2014;25(4):415–27. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.008.
48. Sato T, Goyama S, Nitta E, et al. Evi-1 promotes para-aortic splanchnopleural hematopoiesis through up-regulation of GATA-2 and repression of TGF-beta signaling. *Cancer Sci*. 2008;99(7):1407–13. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00842.x.
49. Tokita K, Maki K, Mitani K. RUNX1/EVI1, which blocks myeloid differentiation, inhibits CCAAT-enhancer binding protein alpha function. *Cancer Sci*. 2007;98(11):1752–7. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00597.x.
50. Chandra P, Luthra R, Zuo Z, et al. Acute myeloid leukemia with t(9;11)(p21-22;q23): common properties of dysregulated ras pathway signaling and genomic progression characterize de novo and therapy-related cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(5):686–93. doi: 10.1309/ajcp11tt4nyogj.
51. Grimwade D, Gorman P, Duprez E, et al. Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1997;90(12):4876–85.
52. Morgan RG, Pearn L, Liddiard K, et al. Gamma-Catenin is overexpressed in acute myeloid leukemia and promotes the stabilization and nuclear localization of beta-catenin. *Leukemia*. 2013;27(2):336–43. doi: 10.1038/leu.2012.221.
53. Koschmieder S, Halmos B, Levantini E, et al. Dysregulation of the C/EBP-alpha differentiation pathway in human cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):619–28. doi: 10.1200/JCO.2008.17.9812.
54. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, et al. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(3):426–37. doi: 10.1309/ajcp1za7hyzkazhs.
55. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood*. 1992;80(4):879–86.
56. Showe LC, Croce CM. The role of chromosomal translocations in B- and T-cell neoplasia. *Annu Rev Immunol*. 1987;5(1):253–77. doi: 10.1146/annurev.ij.05.040187.001345.
57. Look AT. Oncogenic role of "master" transcription factors in human leukemias and sarcomas: a developmental model. *Adv Cancer Res*. 1995;67:25–57. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60709-5.
58. Sasaki K, Iwai K. Roles of linear ubiquitinylation, a crucial regulator of NF-kappaB and cell death, in the immune system. *Immunol Rev*. 2015;266(1):175–89. doi: 10.1111/imr.12308.
59. Chiaretti S, Foa R. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2009;94(2):160–2. doi: 10.3324/haematol.2008.004150.
60. Mullighan CG. The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):174–80. doi: 10.1182/asheducation-2014.174.
61. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015;52(2):67–76. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.005.
62. Noguchi M, Ropars V, Roumestand C, et al. Proto-oncogene TCL1: more than just a coactivator for Akt. *FASEB J*. 2007;21(10):2273–84. doi: 10.1096/fj.06-7684.com.
63. Liebisch P, Dohner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2006;42(11):1520–9. doi: 10.1016/j.ejca.2005.12.028.
64. Yanai S, Nakamura S, Takeshita M, et al. Translocation t(14;18)/IGH-BCL2 in gastrointestinal follicular lymphoma: correlation with clinicopathologic features in 48 patients. *Cancer*. 2011;117(11):2467–77. doi: 10.1002/cncr.25811.
65. Flossbach L, Antoneag E, Buck M, et al. BCL6 gene rearrangement and protein expression are associated with large cell presentation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int J Cancer*. 2011;129(1):70–7. doi: 10.1002/ijc.25663.
66. Janz S. Myc translocations in B cell and plasma cell neoplasms. *DNA Repair (Amst)*. 2006;5(9–10):1213–24. doi: 10.1016/j.dnarep.2006.05.017.
67. Aqeilan RI, Calin GA, Croce CM. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. *Cell Death Differ*. 2010;17(2):215–20. doi: 10.1038/cdd.2009.69.
68. Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sezary syndrome. *Cancer Res*. 2008;68(8):2689–98. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6398.

69. Herling M, Patel KA, Teitell MA, et al. High TCL1 expression and intact T-cell receptor signaling define a hyperproliferative subset of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(1):328–37. doi: 10.1182/blood-2007-07-101519.
70. Joiner M, Le Toriellac E, Despouy G, et al. The MTCPI oncogene modifies T-cell homeostasis before leukemogenesis in transgenic mice. *Leukemia*. 2007;21(2):362–6. doi: 10.1038/sj.leu.2404476.
71. Laine J, Kunstle G, Obata T, et al. The protooncogene TCL1 is an Akt kinase coactivator. *Mol Cell*. 2000;6(2):395–407. doi: 10.1016/S1097-2765(00)00039-3.
72. Mosse CA, Stumph JR, Best DH, et al. A B-cell lymphoma diagnosed in “floater” tissue: implications of the diagnosis and resolution of a laboratory error. *Am J Med Sci*. 2009;338(3):248–51. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181a88dc.
73. Roukos V, Mathas S. The origins of ALK translocations. *Front Biosci*. 2015;7(2):260–8. doi: 10.2741/s439.
74. Re D, Zander T, Diehl V, Wolf J. Genetic instability in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13(Suppl 1):19–22. doi: 10.1093/annonc/13.s1.19.
75. Suvajdzic N, Djurdjevic P, Todorovic M, et al. Clinical characteristics of patients with lymphoproliferative neoplasms in the setting of systemic autoimmune diseases. *Med Oncol*. 2012;29(3):2207–11. doi: 10.1007/s12032-011-0022-x.
76. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3012–20. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4105.
77. Zweidler-McKay PA, Pear WS. Notch and T cell malignancy. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(5):329–40. doi: 10.1016/j.semcancer.2004.04.012.
78. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. [Internet] Available from: <http://www.atlasgeneticsoncology.org/> (accessed 13.03.2017).
79. Lu D, Zhao Y, Tawatao R, et al. Activation of the Wnt signaling pathway in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(9):3118–23. doi: 10.1073/pnas.0308648100.
80. Rahmatpanah FB, Carstens S, Hooshmand SI, et al. Large-scale analysis of DNA methylation in chronic lymphocytic leukemia. *Epigenomics*. 2009;1(1):39–61. doi: 10.2217/epi.09.10.
81. Dungarwalla M, Appiah-Cubi S, Kulkarni S, et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008;143(1):71–4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07301.x.
82. Neurath MF, Stuber ER, Strober W. BSAP: a key regulator of B-cell development and differentiation. *Immunol Today*. 1995;16(12):564–9. doi: 10.1016/0167-5699(95)80078-6.
83. Bench AJ, Erber WN, Follows GA, et al. Molecular genetic analysis of haematological malignancies II: Mature lymphoid neoplasms. *Int J Lab Hematol*. 2007;29(4):229–60. doi: 10.1111/j.1751-553X.2007.00876.x.
84. Brito JL, Walker B, Jenner M, et al. MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells. *Haematologica*. 2009;94(1):78–86. doi: 10.3324/haematol.13426.
85. Aamot HV, Bjornstlett M, Delabie J, et al. t(14;22)(q32;q11) in non-Hodgkin lymphoma and myeloid leukaemia: molecular cytogenetic investigations. *Br J Haematol*. 2005;130(6):845–51. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05688.x.
86. Arcaini L, Lucioni M, Boveri E, et al. Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions of an heterogeneous disease. *Eur J Haematol*. 2009;83(3):165–74. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01301.x.
87. Du MQ. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematol*. 2007;47(2):31–42. doi: 10.3960/jslrr.47.31.
88. Mateo M, Mollejo M, Villuendas R, et al. 7q31–32 allelic loss is a frequent finding in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Pathol*. 1999;154(5):1583–9. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65411-9.
89. Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):895–902. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70140-8.
90. Bogusz AM, Seegmiller AC, Garcia R, et al. Plasmablastic lymphomas with MYC/IgH rearrangement: report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(4):597–605. doi: 10.1309/ajcpfur1bk0uodts.
91. Weerkamp F, van Dongen JJ, Staal FJ. Notch and Wnt signaling in T-lymphocyte development and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2006;20(7):1197–205. doi: 10.1038/sj.leu.2404255.
92. Zhang D, Loughran TP, Jr. Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:652–9. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.652.
93. Lima M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):95. doi: 10.1186/1750-1172-8-95.
94. Ohshima K. Molecular Pathology of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Oncology*. 2015;89(Suppl 1):7–15. doi: 10.1159/000431058.
95. Finalet Ferreira J, Rouhgharabaei L, Urbankova H, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis identified candidate genes implicated in the pathogenesis of hepatosplenic T-cell lymphoma. *PLoS One*. 2014;9(7):e102977. doi: 10.1371/journal.pone.0102977.
96. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):283–92. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.10.001.
97. Devata S, Wilcox RA. Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Review with a Focus on Targeted Agents. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):225–37. doi: 10.1007/s40257-016-0177-5.
98. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sezary syndrome. *Nat Genet*. 2015;47(12):1465–70. doi: 10.1038/ng.3442.
99. Izykowska K, Przybylski GK. Genetic alterations in Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(5):745–53. doi: 10.3109/10428194.2010.551159.
100. Wang SA, Hasserjian RP. Acute Erythroleukemias, Acute Megakaryoblastic Leukemias, and Reactive Mimics: A Guide to a Number of Perplexing Entities. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(1):44–60. doi: 10.1309/ajcpkrkat6ezqhc7.
101. Nicolay JP, Felcht M, Schledzewski K, et al. Sezary syndrome: old enigmas, new targets. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(3):256–64. doi: 10.1111/ddg.12900.
102. Pletneva MA, Smith LB. Anaplastic large cell lymphoma: features presenting diagnostic challenges. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(10):1290–4. doi: 10.5858/arpa.2014-0295-CC.
103. Ondrejka SL, Hsi ED. T-cell Lymphomas: Updates in Biology and Diagnosis. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(1):131–41. doi: 10.1016/j.path.2015.11.002.
104. Churchill H, Naina H, Boriack R, et al. Discordant intracellular and plasma D-2-hydroxyglutarate levels in a patient with IDH2 mutated angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11753–9.
105. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2014;46(2):171–5. doi: 10.1038/ng.2872.
106. Feldman AL, Dogan A, Smith DI, et al. Discovery of recurrent t(6;7)(p25.3;q32.3) translocations in ALK-negative anaplastic large cell lymphomas by massively parallel genomic sequencing. *Blood*. 2011;117(3):915–9. doi: 10.1182/blood-2010-08-303305.
107. Persad P, Pang CS. Composite ALK-negative anaplastic large cell lymphoma and small lymphocytic lymphoma involving the right inguinal lymph node. *Pathol Res Pract*. 2014;210(2):127–9. doi: 10.1016/j.prrp.2013.09.006.
108. Kikuma K, Yamada K, Nakamura S, et al. Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. *Hum Pathol*. 2014;45(6):1276–84. doi: 10.1016/j.humpath.2013.10.038.
109. Djeu JY, Wei S. Clusterin and chemoresistance. *Adv Cancer Res*. 2009;105:77–92. doi: 10.1016/S0065-230X(09)05005-2.
110. Sun W, Nordberg ML, Fowler MR. Histiocytic sarcoma involving the central nervous system: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case with review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(2):258–65. doi: 10.1097/00000478-200302000-00017.
111. Scappaticci S, Danesino C, Rossi E, et al. Cytogenetic abnormalities in PHA-stimulated lymphocytes from patients with Langerhans cell histiocytosis. AIEOP-Istiocitosi Group. *Br J Haematol*. 2000;111(1):258–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2000.02313.x.
112. Arico M, Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica*. 2001;86(10):1009–14.
113. Nakayama M, Takahashi K, Hori M, et al. Langerhans cell sarcoma of the cervical lymph node: a case report and literature review. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(6):750–3. doi: 10.1016/j.anl.2010.04.007.
114. Takahashi E, Nakamura S. Histiocytic sarcoma: an updated literature review based on the 2008 WHO classification. *J Clin Exp Hematopathol*. 2013;53(1):1–8. doi: 10.3960/jslrr.53.1.
115. Pettigrew HD, Teuber SS, Kong JS, et al. Contemporary challenges in mastocytosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2–3):125–34. doi: 10.1007/s12016-009-8164-8.
116. Chatterjee A, Ghosh J, Kapur R. Mastocytosis: a mutated KIT receptor induced myeloproliferative disorder. *Oncotarget*. 2015;6(21):18250–64. doi: 10.18632/oncotarget.4213.
117. Kairouz S, Hashash J, Kabbara W, et al. Dendritic cell neoplasms: an overview. *Am J Hematol*. 2007;82(10):924–8. doi: 10.1002/ajh.20857.